

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 9 juillet 1896 à 1 heure.

PAR

Georges-Louis-Joseph MAROTTE

Né à Bellenglise (Aisne), le 22 Février 1872

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

PIGMENTATIONS PATHOLOGIQUES

Président : M. BROUARDEL, *professeur.*

Juges : MM. { PROUST, *professeur.*
NETTER ET THOINOT, *agregés.*

PARIS

GEORGES CARRÉ, ÉDITEUR

3, RUE, RACINE 3

1896

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

422

Année 1896

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 9 juillet 1896 à 1 heure.

PAR

Georges-Louis-Joseph MAROTTE

Né à Bellenglise (Aisne), le 22 Février 1872

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

PIGMENTATIONS PATHOLOGIQUES

Président : M. BROUARDEL, professeur.

*Juges : MM. { PROUST, professeur.
NETTER ET THOINOT, agrégés.*

PARIS

GEORGES CARRÉ, ÉDITEUR

3, RUE, RACINE 3

1896

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL
Professeurs.	MM.
Anatomie.	FARABEUF.
Physiologie.	CH. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	N.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	{ DIEULAFOY.
Pathologie chirurgicale.	{ DEBOVE.
Anatomie pathologique.	LANNELONGUE.
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils.	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie	TERRIER.
Thérapeutique et matière médicale	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.	LABOULBENE.
	STRAUS.
	N.
Clinique médicale	{ POTAIN.
	{ JACCOUD.
	HAYEM.
Clinique des maladies des enfants.	GRANCHER.
Clinique des maladies syphilitiques.	FOURNIER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'en- céphale.	JOFFROY.
Clinique des maladies nerveuses.	RAYMOND.
	{ BERGER.
Clinique chirurgicale.	{ DUPLAY.
	{ LE DENTU.
	TILLAUX.
Clinique ophthalmologique.	PANAS.
Clinique des voies urinaires.	GUYON.
Clinique d'accouchements.	{ TARNIER.
	{ PINARD.

Professeur honoraire.

M. PAJOT

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GAUCHER.	MARFAN.	ROGER.
ALBARRAN.	GILBERT.	MARIE.	SEBILEAU.
ANDRE.	GILLES DE LA	MENETRIER.	THIERY.
BAR.	TOURETTE.	NELATON	THOINOT.
BONNAIRE.	GLEY.	NETTER.	TUFFIER.
BROCA.	HARTMANN.	POIRIER, chef des	VARNIER.
CHANTEMESSE	HEIM.	travaux anatomiques.	WALTHER.
CHARRIN.	LEJARS.	RETTERER.	WEISS.
CHASSEVANT.	LETULLE.	RICARD.	WIDAL
DELBET.			WURTZ.

Secrétaire de la Faculté: M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BROUARDEL

Membre de l'Institut
Doyen de Faculté de Médecine de Paris
Commandeur de la Légion d'honneur

Hommage de profond respect.

Arrivé à la fin de nos études médicales, nous tenons à nous acquitter ici de notre dette de reconnaissance envers les maîtres qui nous ont toujours aidé de leurs précieux conseils.

Tout-à-fait au début, nous avons eu la bonne fortune d'avoir pour premier guide M. le docteur Ferrand. C'est dans son service de l'hôpital Laënnec que nous avons fait nos premiers pas. Nous n'oublierons jamais la grande bonté avec laquelle il nous a toujours accueilli et nous lui adressons nos plus sincères remerciements.

Que MM. Chauffard, A. Petit, Gérard Marchant, Benrniier et Letulle qui nous ont ensuite enseigné la médecine et la chirurgie, que MM. Varnier et Lepage, auxquels nous sommes redevables de nos connaissances en obstétrique, veuillent bien accepter l'hommage de notre profonde reconnaissance.

Pendant les quatorze mois que nous avons passés dans le service du docteur Campenon à l'hôpital Broussais, nous avons appris la manière d'examiner un malade et d'en tirer parti. Mais nous avons surtout appris à aimer un maître qui n'a cessé un seul jour de nous donner des marques de grande sympathie et de grande estime. Nous l'assurons ici de nos plus affectueux sentiments.

Nous avons ensuite passé chez M. le docteur Brault à l'hôpital Tenon une de nos meilleures années d'études. M. Brault a été pour nous un maître dévoué et bienveillant ; c'est à lui que nous devons

nos connaissances d'anatomie pathologique, c'est lui qui nous a inspiré cette thèse et ne nous a ménagé ni son temps ni ses conseils. Nous lui adressons l'assurance de notre profonde gratitude.

Nous prions aussi M. le docteur Duflocq de vouloir bien accepter l'hommage de notre vive reconnaissance pour les leçons de bactériologie qu'il a bien voulu nous donner.

Que M. le professeur Brouardel veuille bien croire que nous lui savons un gré infini de l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de ce travail

INTRODUCTION

C'est la lecture d'un article paru l'an dernier (A Brault. Sur les pigmentations pathologiques in *Bulletin de la Société anatomique*, 1895) qui nous a donné l'idée d'entreprendre ce travail.

Il nous a semblé que nous pouvions nous servir de ces faits très précis pour réunir dans une monographie, ce qui paraît le mieux établi sur la question des pigments amorphes.

Nous avons fait d'ailleurs une étude très approfondie de ces pigments, pensant pouvoir mettre plus tard à contribution ces connaissances dans l'étude de la pathologie des pays chauds que nous devons bientôt aller étudier. La question des pigments amorphes est d'une importance capitale dans toutes les manifestations de l'impaludisme. Il nous a semblé utile de nous l'assimiler complètement, afin d'en tirer plus tard le plus grand profit.

Nous ne prétendons pas avoir fait avancer la question. Le temps et les moyens nous ont manqué pour faire des recherches personnelles. Nous avons voulu simplement exposer dans un travail d'ensemble ce qui a été dit et fait sur la question des pigments amorphes dans ces dernières années.

Nous avons à dessein laissé de côté la grosse question du pigment mélanémique dans l'impaludisme. Malgré les beaux travaux de M. Kelsch et

Kiener sur le pigment noir du sang des malariciens, la question est encore très obscure. M. Acard (*Contribution à l'étude des cirrhoses pigmentaires. Thèse de Paris 1896*) assimile le pigment mélanémique de Kelsch et Kiener au pigment mélanique ou pigment noir que nous décrivons. Mais il ne donne aucune preuve à l'appui de cette assertion. Nous laisserons donc de côté la question du pigment mélanémique que nous comptons reprendre dans un prochain travail. Nous croyons que le pigment mélanique est un pigment élaboré de toutes pièces par les cellules étoilées spéciales et que le pigment mélanémique de Kelsch et Kiener est d'une nature toute différente; quoique ne présentant pas les réactions du fer, il est de même origine que le pigment ocre: c'est un pigment par destruction globulaire ce n'est pas un pigment par formation cellulaire.

Dans un premier chapitre, nous exposerons ce que c'est qu'un pigment, la distinction qui existe entre les pigments amorphes et les pigments cristallisés. Nous exposerons à ce propos les considérations générales sur la nature des pigments.

Dans les deux chapitres suivants, nous étudierons séparément et en détail, d'abord le pigment noir, ensuite le pigment ocre.

Mais avant d'entrer en matière, nous allons, pour éviter les recherches, reproduire ici l'article que M. Brault a publié en 1895 sur les pigmentations pathologiques.

Sur les pigmentations pathologiques, par M. A. BRAULT,

(*Société anatomique. Séance du 31 mai 1895.*)

Dans deux récentes communications de MM. de Massary et Potier « Un cas de diabète bronzé » (*Soc. anat.* avril 1895) et M. Anscher. « A propos d'un cas de cirrhose pigmentaire hypertrophique avec diabète sucré » (*Soc. anat.* mai 1895) ont insisté sur la distribution et la nature des pigments trouvés dans le foie et les différents organes.

La présente note a pour but de rappeler que dans beaucoup de circonstances, les pigmentations pathologiques présentent les mêmes caractères micro-chimiques, et que par suite, leur présence ne doit pas être considérée comme spéciale au diabète sucré. C'est en quelque sorte la confirmation des faits relatés antérieurement par Perls, Quincke, Kelsch et Kiener.

Voici les faits sur lesquels est basée notre opinion :

1) Des coupes pratiquées sur un fragment de foie atteint de cirrhose hypertrophique pigmentaire (le malade n'étant pas diabétique) sont soumises à l'action du sulfhydrate d'ammoniaque ; la coloration vert noir apparaît presque instantanément.

L'immersion dans une solution de ferrocyanure de potassium puis dans l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique communique une teinte bleu de Prusse.

Le foie nous avait été remis par M. Toupet et provenait d'un malade qui avait été suivi par notre collègue, M. Richardière. Il présentait à l'œil une coloration jaune ocre ou cuir neuf très prononcée.

2). Des coupes faites sur un fragment de rein dont toute la substance corticale était imprégnée de pigment variant de la teinte jaune ocre, à la teinte sépia (rein d'hémoglobinurie correspondant à l'observation de Dieulafoy-Widal), sont soumises aux mêmes réactions chimiques. La coloration noire est obtenue par le sulfhydrate d'ammoniaque, la coloration bleue ou bleue verdâtre par le ferrocyanure et l'acide chlorhydrique.

3) Un foie très pigmenté et une rate contenant une légère

proportion de pigment; provenant d'un malade atteint de tuberculose généralisée pulmonaire, hépatique et splénique, mort en pleine cachexie, réagissent de la même manière en présence du sulfhydrate d'ammoniaque et du ferrocyanure.

Ces pièces ont été recueillies sur un malade qui a été suivi par notre collègue M. Achard et ont été mises à notre disposition par M. Weinberg.

4) Des dépôts pigmentaires situés au voisinage de foyers hémorrhagiques dans un angiome de la cuisse donnent les mêmes réactions.

5) Résultat identique sur des masses osseuses trouvées dans les portions périphériques de raptus sanguins dans la masse même d'un sarcome pie-mérien.

6) Mêmes constatations sur les granulations pigmentaires que l'on rencontre parfois dans les foyers hémorrhagiques au contact des corps jaunes.

7) Le sulfhydrate d'ammoniaque et le ferrocyanure de potassium déterminant les modifications absolument semblables sur les pigmentations ocreuses des ganglions en rapport avec les foyers hémorrhagiques. La réaction a été obtenue trois fois sur trois.

8) Si, d'autre part, on applique les mêmes procédés chimiques à d'autres pigmentations, telles que la matière noire caractéristique des sarcomes mélaniques on échoue toujours. Le sulfhydrate d'ammoniaque ne produit aucune modification. Des coupes peuvent être abandonnées dans le réactif pendant plusieurs jours, la coloration ne varie pas, la substance ne se dissout pas.

8) Les mêmes agents chimiques ne produisent aucune transformation sur les pigments naturels. Ainsi : les granulations pigmentaires des cellules nerveuses des ganglions semi-lunaires ne sont pas influencées.

Les granulations déposées dans la peau et la partie profonde de la muqueuse buccale (plaques buccales dans un cas de maladie d'Addison) ne donnent aucune réaction, ni en présence du sulfhydrate d'ammoniaque, ni après avoir été soumises au ferrocyanure de potassium et à l'acide chlorhydrique.

9) Les simples infiltrats hémorrhagiques ne donnent pas la réaction ferrugineuse.

Ont été examinés à ce point de vue avec un résultat négatif :

- a) une caduque dans un cas d'avortement ;
- b) un placenta dans un cas d'avortement ;
- c) les parois d'une trompe remplie de sang dans un cas de grossesse tubaire au troisième mois (opérée).
- d) des fragments d'apoplexie pulmonaire récente.

10) D'ailleurs sur aucun tissu normal ou pathologique, les réactions micro-chimiques sus-énoncées n'ont été obtenues du moment où la présence du pigment n'avait pas été notée. Cette recherche a été faite sur le foie, le rein, le cœur et le poulmon dans des affections très diverses.

11) Les pigments normaux trouvés dans les cellules profondes du corps muqueux de Malpighi et ceux que l'on observe dans les cellules des sarcomes mélaniques diffèrent complètement des pigments ocres pour les caractères microchimiques précités.

Ils s'en distinguent encore par ce fait qu'ils se dissolvent en totalité dans une solution concentrée de potasse ; très abondamment dans une solution concentrée d'ammoniaque.

La matière mélanique, mélanine de Robin, reste en solution limpide dans les alcalis et ne se précipite pas par le repos.

12) Des fragments de foie, de rein, de rate, d'angiome, de sarcome, de ganglions, d'ovaires, contenant du pigment ocre ou sépia ne se dissolvent pas dans l'ammoniaque.

Dans la solution concentrée de potasse, un fragment de foie est complètement désagrégé mais la substance ocre n'est pas dissoute, elle n'est qu'en suspension et par le repos tombe à la partie inférieure du tube. La poussière déposée, examinée au microscope, montre que les granules pigmentaires sont intacts (fait déjà noté par M. Anscher dans sa précédente communication).

Conclusions générales. — 13) Les pigments mélaniques sont élaborés directement par les cellules, ils en font partie intégrante.

14) Les pigments ocre et ferrugineux sont simplement déposés dans les cellules qu'ils infiltrent.

On les rencontre dans toutes les circonstances où se pro-

duisent des destructions sanguines partielles (foyers hémorragiques) ou générales (anémie pernicieuse, impaludienne, infections et intoxications diverses spontanées ou expérimentales).

Les pigments ocres ne sont donc nullement élaborés par les cellules, mais déposés dans leur intérieur pour y être modifiés ou détruits.

15) Les pigmentations des viscères dans le diabète sucré dérivent également de modifications profondes dans la vitalité globulaire, par conséquent d'une véritable dycrasie sanguine.

CHAPITRE I

*Généralités. — Définition. — Division du sujet. —
Nature des pigments amorphes.*

On appelle pigment « toute substance colorante d'origine organique granulée ou liquide, observée dans les tissus vivants » (J. Audry.)

Cette définition embrasse tous les pigments organiques, à l'état normal et à l'état pathologique. Elle distingue d'une part les pigments liquides, c'est-à-dire les solutions de matières pigmentaires cristallisées (hémoglobine et ses dérivés : bililirubine, biliverdine, bilifuschine, biliprasine etc,) d'autre part les pigments granulés, amorphes, dont la composition chimique est encore mal connue. Nous ne nous occuperons que des pigments amorphes, à un point de vue purement physiologique, c'est-à-dire que nous rechercherons surtout d'où ils viennent, aux dépens de quels éléments cellulaires ils se forment, et ce qu'ils deviennent dans l'organisme. Nous serons très brefs sur leur nature intime, n'ayant pas l'intention de faire une étude chimique déjà faite avec le plus grand soin par M. Villejean en 1886. Nous nous contenterons de citer les recherches de M. Auscher et Lapique, qui ont bien établi la nature ferrugineuse du pigment ocre.

Une étude complète des pigments aurait compris l'étude des cristaux pigmentaires, puis celle des grains pigmentaires. Nous laisserons de côté la question trop vaste des cristaux pour ne nous occuper que des grains ou pigments amorphes.

Nous chercherons donc dans ce travail à résoudre les questions suivantes :

1° Où se forme le pigment dans l'organisme ?

2° Aux dépens de quels éléments prend-il naissance ?

3° Quelle est sa nature ?

4° Que devient-il — ou quelles sont ses voies d'élimination ?

Mais il est d'abord nécessaire d'adopter une classification des pigments amorphes. Nous n'admettrons pas la division classique en pigments naturels et en pigments pathologiques. En effet, nous verrons que dans certaines maladies la pigmentation résulte d'une augmentation dans la production du pigment naturel, on ne peut pas dire dans le cas actuel, qu'on se trouve en présence d'un pigment pathologique.

Nous admettrons la distinction actuelle, reposant sur des caractères chimiques élémentaires, en pigment noir et pigment ocre (1).

Nous verrons que le pigment noir diffère essentiellement du pigment ocre par l'absence des réactions ferrugineuses (précipité noir par addition de sulfhydrate d'ammoniaque — précipité bleu de Prusse

(1) Nous ferons remarquer ici que les grains de pigment noir peuvent être jaunes ocres ou orangés, sans donner pour cela les réactions du fer. Malgré l'abus de langage ainsi créé, nous conserverons dans le cours de notre description la dénomination de pigment ocre pour tout pigment présentant les réactions ferrugineuses.

par addition de ferrocyanure de potassium), que ce même pigment ocre ne diffère pas seulement du pigment noir par sa nature, mais aussi par son origine : en effet « le pigment ocre n'est pas élaboré par les cellules, mais simplement déposé dans leur intérieur pour y être modifié ou détruit, tandis que le pigment mélanique est élaboré directement par les cellules, qu'il en fait partie intégrante. » (A. BRAULT. Sur les pigmentations pathologiques. — *Bulletin de la Société anatomique*, 1895).

Malgré ces différences profondes entre le pigment noir et le pigment ocre, nous citerons ici l'opinion des auteurs qui, s'appuyant sur des expériences physiologiques d'une grande précision, ont avancé que le pigment noir n'était que le résultat de la transformation du pigment ocre, que par conséquent le pigment noir et le pigment ocre n'étaient que les deux stades d'un même processus. D'après Schmidt, la première condition de la métamorphose pigmentaire consiste dans une séparation du stroma et de l'hémoglobine et celle-ci se transforme directement en granules pigmentaires. Chez le lapin, ce pigment peut donner pendant un certain temps la réaction du fer, tandis que plus tard on n'y trouve plus trace de fer. Le pigment privé de fer (pigment noir) est par suite de même origine que l'hémossidérine (pigment ocre des auteurs allemands).

Dans les sarcomes mélaniques le pigment à réaction ferrique se trouve surtout dans les portions traversées par les vaisseaux, tandis que le tissu même du sarcome présente du pigment sans trace de fer.

Ceci semblerait encore indiquer que le pigment noir n'est autre chose que du pigment ocre métamorphosé.

Schmidt pense donc pouvoir conclure que le pigment noir représente un des stades ultérieurs de la transformation de l'hémodisérine (SCHMIDT, Ueber die Verwandschaft der hämatogenen und antochtonen Pigmente, in *Archiv. f. patho. Anat. u. Physiol.* Band CXV. Heft 3).

Quoi qu'il en soit, nous étudierons séparément le pigment noir et le pigment ocre.

Mais nous allons auparavant résumer ce qui a trait à la nature de ces deux pigments.

Cette question de la nature des pigments amorphes a été bien étudiée par MM. Auscher et Lapique, en 1895. (AUSCHER et LAPICQUE. *Compte rendu de la Société de Biologie*. 25 mai 1895). Les conclusions auxquelles sont arrivés ces auteurs sont les suivantes : le pigment ocre est constitué par un hydrate ferrique, le pigment noir ne peut être isolé et ne peut être défini.

MM. Auscher et Lapique reprirent l'étude de la nature des pigments à propos d'une observation de diabète bronzé publiée par M. Marie dans la *Semaine médicale* du 22 mai 1895. (AUSCHER et LAPICQUE. *Accumulation d'hydrate ferrique dans l'organisme*, in *Archives de physiologie*, avril 1896).

De leurs essais micro-chimiques il résulte que le pigment ocre résiste à l'action des alcalis étendus, même à chaud ; les acides organiques n'ont sur lui aucune action ; les acides minéraux étendus le dissolvent très lentement. Le sulfhydrate d'ammoniaque le colore en noir (sulfure de fer).

Le pigment noir au contraire se dissout dans les alcalis et dans le sulfhydrate d'ammoniaque (1).

(1) A l'encontre de ce fait, M. Brault nous a montré une coupe très

Le pigment ocre contient donc du fer, le pigment noir n'en contient pas.

MM. Auscher et Lapicque ont isolé ce pigment ocre en dissolvant les tissus dans la soude étendue et chaude : les granulations pigmentaires inaltérées se déposent au fond du tube. On lave le dépôt avec de l'eau distillée, on sépare par décantation. (AUSCHER et LAPICQUE. *Loc. cit.*).

On obtient une pâte jaune-rougeâtre qui devient brune en se desséchant, et qui ressemble à de la rouille pulvérisée. Desséché, il est impossible de lui faire reprendre l'eau pour la ramener à sa consistance pâteuse primitive. Conservée humide sous l'eau, elle reste inaltérée. (AUSCHER et LAPICQUE *loc. cit.*)

Les réactions caractéristiques sont les suivantes : Avec quelques gouttes de sulfhydrate d'ammoniaque on obtient une teinte rouge brique qui devient noire après une ou deux minutes. Mêmes réactions avec le ferrocyanure et le sulfocyanate de potassium en présence de l'acide chlorhydrique. (AUSCHER et LAPICQUE *loc. cit.*)

La conclusion est la suivante. Le pigment ocre est un hydrate ferrique de la formule



Mais c'est un hydrate ferrique particulier distinct de l'hydrate ferrique connu en chimie minérale (hydrate ferrique colloïdal). (AUSCHER et LAPICQUE).

mince de sarcome mélanique ayant séjourné pendant 24 heures dans une solution très concentrée de sulfhydrate d'ammoniaque. Les granulations noires étaient encore très nettes.

MM. Auscher et Lopicque sont arrivés aux mêmes conclusions en étudiant le pigment ocre emmagasiné dans les organes à la suite de suffusions sanguines. Ils ont proposé de donner à ce pigment le nom de « rubigine » (rubigo-rouillé) nom qui rappelle à la fois sa composition chimique et sa couleur.

Mais si la rubigine commence à être bien connue quant à sa composition chimique, il n'en est pas de même de la mélanine (pigment noir) que MM. Auscher et Lopicque n'ont pu isoler. Nous verrons plus loin les hypothèses qui ont été émises quant à sa nature et son mode de formation.

Nous allons maintenant étudier successivement le pigment noir, puis le pigment ocre.

CHAPITRE II

DU PIGMENT NOIR

Le pigment noir (pigment mélanique) se présente sous forme de granulations de volume variable ne dépassant pas 1μ dans toutes leurs dimensions. Leur couleur est franchement noirâtre et ne présente jamais la coloration rouge sombre de l'hémossidérine.

Il se dissout en totalité dans une solution concentrée d'ammoniaque (le pigment ocre est insoluble, il se dépose au fond du tube).

On le rencontre à l'état normal dans la couche profonde de l'épiderme, surtout dans la peau des régions qui, comme la ligne blanche, le scrotum, présentent une coloration plus foncée. On en trouve encore à l'état normal dans les cellules nerveuses des ganglions semi-lunaires.

A l'état pathologique on le trouve en grande abondance dans la maladie d'Addison (peau et muqueuse buccales) dans la peau des phtisiques, des cancéreux, des femmes enceintes (pigmentations abdominales, vulvaires, masque de la grossesse). On le trouve encore (et souvent mêlé au pigment ocre) dans certains néoplasmes (sarcome mélanique).

Nous allons examiner successivement les 3 questions suivantes :

1° D'où vient le pigment noir et dans quels éléments cellulaires est-il localisé.

2° Quelle est la nature du pigment noir dans les maladies et en particulier dans la maladie d'Addison. Ce pigment noir est-il le même que le pigment noir rencontré à l'état normal.

3° Quelles sont enfin les voies d'élimination du pigment noir,

I. — *De l'origine du pigment noir.*

L'opinion la plus généralement admise est que le pigment noir ou pigment mélanique est directement élaboré par des cellules spéciales, dont ils font partie intégrante. Ces cellules existeraient à l'état normal dans les couches les plus profondes du réseau de Malpighi et donnerait à la peau cette apparence plus ou moins foncée qui atteint son maximum dans la race nègre. Dans certaines affections cutanées, ces cellules spéciales élaborent des quantités considérables de pigment pour constituer des *nœvi pigmentaires* ; dans d'autres cas, cette production pigmentaire s'arrête et l'on se trouve en présence d'une tache de vitiligo.

Cette surproduction pigmentaire peut encore s'observer à la suite d'irritations mécaniques répétées (grattage) ou à la suite d'influences physiques ou chimiques (chaleur et radiation solaire), ou bien encore dans le cours de certaines maladies générales (masque des cancéreux, des péritonitiques, maladie d'Addison, masque de la grossesse).

Ce même pigment noir existe à l'état normal dans la choroïde, les cheveux, les poils noirs.

Nous avons vu les caractères qui distinguent essentiellement ce pigment noir du pigment ocre que nous étudierons plus tard.

Ces deux pigments diffèrent non seulement par leur nature, mais aussi par leur origine. Tandis que le pigment ocre dérive directement de la matière colorante du sang, sous l'influence d'agents destructeurs du globule, le pigment noir est élaboré par des cellules spéciales à prolongements rayonnés, décrites en 1875 par Merkel dans la couche muqueuse de l'épiderme.

Ces cellules revues et décrites par Karg viennent du derme, pénètrent dans l'épiderme, s'y ramifient et déposent leur pigment dans les cellules épithéliales épidermiques. Il faut donc écarter l'origine du pigment dans les cellules épidermiques : celles-ci ne peuvent par elles-mêmes ou à la suite d'un processus chimique quelconque produire ce pigment.

Les cellules dermiques de Karg présentent des prolongements pigmentés qui se terminent dans les cellules épidermiques à qui elles cèdent leur pigment. Il y a donc absorption des grains pigmentaires par les cellules épithéliales épidermiques par un processus analogue à celui de la phagocytose, la cellule épithéliale détruisant le prolongement pour en absorber les parties constitutives.

Quant à la question de savoir si ces cellules pigmentées sont des cellules pigmentées représentant des corpuscules fixes du tissu conjonctif ou des cellules migratrices, Karg n'a pu la résoudre.

Pour ce qui est de la production du pigment dans ces cellules, elle est en rapport avec la vascularisation, mais il serait inexact de croire qu'elle soit due

à une simple désagrégation des globules rouges en grains pigmentaires (1).

Le processus migrateur, grâce auquel l'épiderme se charge de pigment, est le signe d'un mouvement actif de matériaux nutritifs vers l'épiderme.

Ce processus s'observe avec une grande netteté dans la transplantation de la peau du nègre sur le blanc — qui devient blanche au bout d'un certain temps, et réciproquement la peau blanche transportée sur un nègre ne tarde pas à prendre les caractères des tissus ambiants. (KARG. — Studien über transplantierte Haut. Entwicklung und Bedeutung des Hautpigments — par Karg — in *Arch. f. Anat. und Physiol. anat.* Abth. Heft 5-6 — 37 p. 3 pl. 1888.) La conclusion de Karg est que ces cellules spéciales ne sont autre chose que les chromatophores de Leydig et de Ehrmann.

Caspary a vu aussi ces cellules à prolongements rayonnés dans la couche muqueuse de l'épiderme. Il a pu constater que seules les cellules basales contenaient du pigment, mais il n'a pu voir l'immigra-

(1) Von Kahliden arrive aux mêmes conclusions : les granulations pigmentaires ne sont pas formées dans les cellules épithéliales elles-mêmes ; elles proviennent du derme d'où des cellules migratrices les transportent dans l'épiderme. Mais il va plus loin dans l'analyse de ce phénomène. D'après lui, chaque cellule épithéliale reçoit son pigment de plusieurs cellules migratrices à la fois. Ces dernières se trouvent rangées dans les papilles du derme de chaque côté du vaisseau qui y monte, et semblent se charger pour l'amener aux cellules épithéliales du pigment qui se forme à la suite de l'altération du sang. Pour Von Kahliden, cette origine du pigment est d'autant plus probable que nulle part il n'y avait trace d'hémorrhagie et que les tuniques vasculaires étaient insignifiantes et de cause secondaire. (Von KAHLIDEN, Beiträge zur pathologischen Anatomie des Addison Schen Krankheint in *Archiv. f. pathol. Anat. und. Physiol.* — Band-schen CXIV. Heft. 1.)

tion des cellules conjonctives pigmentées de Karg. Il a vérifié que les prolongements pénétraient entre les cellules basales du corps muqueux (peau du scrotum). En somme, Caspary distingue les cellules conjonctives à pigment des cellules pigmentées de la couche basale du corps muqueux. Elles constituent une source de pigment tout à fait distincte et dont l'activité paraît indépendante. (CASPARY. — Ueber den Ort der Bildung des Hautpigments in, *Archiv. f. Derm. und Syph.* XXIII, 1.)

En 1890, Caspary retrouve ces éléments cellulaires dans les nævi et la peau des addisoniens. Il continua à insister sur leur indépendance et sur leur rôle dans l'élaboration du pigment. (CASPARY. — Pathogénie des pigmentations et des dépigmentations de la peau. — Congr. int. de Berlin — *Ann. de dermat.*, n^{os} 8 et 9, 1890.)

Les rapports topographiques des cellules pigmentaires avec les vaisseaux sanguins ne démontrent pas d'une façon concluante, que le pigment provient de matière colorante du sang. Pour Jarich, on ne peut pas considérer comme démontré qu'il ne se reforme aucun pigment dans l'épiderme. Les cellules conjonctives à prolongements de Karg et Caspary ne seraient pas seules à produire du pigment noir. Reste à savoir si le pigment de ces cellules spéciales est de même nature que le pigment des couches banales épidermiques. L'examen de la peau des grenouilles a permis à Jarich de conclure que le pigment des cellules épidermiques était un produit du protoplasme, naissant par voie métabolique, tandis que le pigment des cellules spéciales dérivait du sang (JARICH. Ueber die anatomie und Entwicklung der

Oberhautpigmentes beim Frosche; in *Archiv. für Dermatologie und Syphilis*. XXIV, 2, p. 559).

Mertsching rejette l'origine protoplasmique du pigment noir. Il pense pouvoir affirmer que les granules de mélanine apparaissent d'abord dans l'intérieur même du noyau. De là il émigrent dans le corps cellulaire pour gagner et remplir peu à peu la périphérie de ce dernier. Le pigment noir serait par suite un produit de dégénérescence du noyau des cellules ectodermiques (MERTSCHING, Histologische Studien über Keratohyerlin und Pigment, in *Archiv. f. pathol. Anat., Baud*, CXVI, Heft. 3).

Quel que soit son lieu d'origine, le pigment noir vient-il du sang?

Kaposi admet l'élaboration directe du pigment noir par les éléments cellulaires dans toutes les affections où intervient l'hyperhémie. Ces cellules sont toujours des cellules spéciales ayant pour fonction de fabriquer du pigment noir. Mais il repousse l'origine hémotogène du pigment noir quand il s'agit de dépigmentation. Dans le vitiligo par exemple, il n'y a pas de troubles circulatoires. Il est donc probable que les cellules basales de l'épiderme jouent aussi un rôle actif dans la pigmentation. L'origine hémotique du pigment ne doit donc pas être admise d'une façon absolue. Il y a des cellules spéciales qui tirent leur mélanine de l'hémoglobine, mais il faut faire jouer un rôle aux cellules qui possèdent une fonction chromogène qui leur est propre (cellules basales épidermiques, cellules de la rate).

Pour Delépine, la mélanine ne dériverait point de l'hémoglobine. Elle serait constamment élaborée ou d'une manière intermittente dans les couches profon-

des de l'épiderme. Cette mélanine disparaît en partie, une partie passe dans les lymphatiques de la peau. La mélanose proviendrait dès lors d'une surproduction, d'un défaut d'assimilation ou d'une obstruction des voies de transport. La production de pigment cutané serait dès lors limitée par l'accumulation de mélanine précipitée dans le réseau de Malpighi (On entaneous pigment par SHERIDAN DELÉPINE. — *Proceeding of the Physiological Society*, décembre 1890 et *The Journal of Physiologie* XII, p. 97).

Maas conclut lui aussi que ce sont les cellules qui, vraisemblablement fabriquent elles-mêmes le pigment. Il est néanmoins possible que l'hémoglobine pénètre à l'état liquide dans la cellule et que sa transformation en pigment soit due à l'action de cette dernière. (MAAS Zur Kenntniss der Körnigen Pigmentes im menschlichen Körper, in *Arch. f. mikr. Anat.* Band XXXIV. Heft 4. 1889.)

Nous avons vu plus haut que Mertsching rejetait l'origine protoplasmique du pigment noir. D'après cet auteur, le pigment noir est un produit de dégénérescence du noyau. Riehl au contraire, admet que c'est bien la portion du protoplasme qui entoure le noyau qui est la plus riche en pigment, mais ce noyau par lui-même n'en renferme jamais. On n'en trouve pas non plus dans les espaces inter-cellulaires du réseau de Malpighi. L'élimination du pigment se fait surtout par la transformation cornée des cellules du réseau de Malpighi. Une autre portion est entraînée par les lymphatiques, et, chez deux sujets, Riehl a pu constater la présence de cellules pigmentées dans les ganglions correspondant aux portions de peau atteinte. (RIEHL. Zur

Pathologie des Morbus Addison, in *Zeitsch. für Klin Medizin*, Band X. p, 521-530.)

Toute cette question a été reprise par Nothnagel qui conclut lui aussi, que les cellules pigmentaires sont des cellules conjonctives mobiles qui apportent le pigment dans les cellules de l'épiderme. Il constate de plus, que ces cellules pigmentaires se trouvent toujours dans le voisinage des vaisseaux. Il est probable que ces cellules puisent leur pigment dans le sang et lui font subir une transformation totale.

Mais comment le pigment sort-il du sang ? Est-ce par extravasation ou par diapédèse. Il est impossible d'admettre l'extravasation du pigment noir puisque celui-ci n'est pas en solution dans le sang. Nothnagel admet que tout se passe comme Rouget l'a démontré chez les batraciens. Les globules rouges se font jour à travers la paroi du vaisseau et sont saisies par les cellules conjonctives qui les transforment en pigment. Sous quelle influence se fait cette diapédèse. Il est probable que le sympathique joue un certain rôle, mais rien jusqu'ici n'a pu être rigoureusement démontré.

D'ailleurs partout où se forme du pigment, on observe des modifications circulatoires qui sont en rapport avec cette diapédèse.

Pour Gussenbomer, on observe d'abord au début un arrêt de la circulation dans les petits vaisseaux, quelquefois dans les veines ou les artères d'un calibre plus considérable. Cet arrêt donne lieu à une ectasie plus ou moins prononcée des vaisseaux, surtout des capillaires, et d'un autre côté, à une stase complète du liquide qu'ils contiennent. Ce triple phénomène, arrêt de la circulation, dilatation des vaisseaux, stase

sanguine, constitue le premier degré de la pigmentation, car on l'observe toujours avant que le pigment ne se forme et on peut souvent constater un certain intervalle entre le premier et le second degré de la pigmentation.

Lorsque la stase sanguine est bien établie, Gussenbauer admet une hypothèse toute gratuite, il se produit, dit-il, là où aura lieu la pigmentation une dissolution de la matière colorante du sang.

L'hématine dissoute dans le plasma (?) quitte par transfusion les vaisseaux et se répand par diffusion dans les tissus environnants où elle est absorbée par les éléments cellulaires déjà décrits. On voit que Gussenbauer admet l'extravasation du pigment noir qui serait en dissolution. La décoloration des hématies, la dialyse de l'hémoglobine dissoute dans le plasma, sa diffusion, constituent d'après cet auteur le deuxième degré de la pigmentation.

Dans le troisième degré, les cellules spéciales précipitent le pigment sous forme de granulations.

Ces conclusions auxquelles est arrivé Gussenbauer résultent de l'examen d'un sarcome mélanique de l'œil droit et d'un sarcome mélanique de la face avec mélanose généralisée. Ces deux observations se trouvent très détaillées dans le mémoire qu'il a publié (C. GUSSENBAUER, Ueber die Pigmentbildung in melanotischen Sarcomen und einfachen Melanomen der Haut. 1 planche, in *Arch. für path. Anat. und Physiologie*. t. LXIII).

En résumé deux théories sont en présence pour expliquer l'origine du pigment noir : la première admet une *origine hématique*, le pigment est apporté dans l'épiderme par des éléments migrateurs ana-

logues au chromatoblastes. La seconde théorie admet l'*origine autochtone* du pigment noir ; le pigment est un produit du noyau ou du protoplasma de la cellule épidermique (Ch. AURRY. Du pigment cutané in *Gazette hebdomadaire* du 9 décembre 1894).

La première théorie a été soutenue par Virchow en 1847, et bien développée par Renaut en 1882 à propos de la maladie d'Addison (Article Dermatose du *dictionnaire Dechambre et Traité d'histologie la Glasmatocytes*). La conclusion de Renaut était celle-ci : les cellules spéciales sont chargés de pigment qu'elles empruntent à la matière colorante du sang ; elles arrivent jusqu'à l'épiderme en semant les grains pigmentaires dans le chorion et cédant le reste à la couche basale épidermique.

Riehl arriva aux mêmes conclusions en signalant l'existence de prolongements intra-épidermiques.

Ehrmann revint sur ces prolongements et assimila des cellules étoilées aux chromatophores (Zur Pysiologie der Pigmentzellen, par EHRMANN in *Centralbl. f. Physiologie* V, p. 326 1891).

Nothnagel admet la même origine.

Demieville (*Rev. méd. de la Suisse romande*) admet lui aussi l'origine hématique du pigment noir, mais il fait jouer un rôle à l'altération des vaisseaux consistant en une infiltration de noyaux et de cellules dans l'adventice. Riehl arrive aux mêmes conclusions.

Raymond en 1892 admit le même mécanisme, mais sans faire jouer aux altérations vasculaires aucun rôle dans la production du pigment, et en faisant intervenir le système nerveux (Raymond. De la pigmentation dans la maladie d'Addison, in *Archives de physiologie*, 1892).

La seconde théorie (théorie de l'origine autochtone du pigment noir) admirée par Recklinghausen, Valdeyer, a été défendue par Mertsching qui assimile le pigment noir à la kératohyaline, par Jarisch qui a constaté sur des larves de batraciens du pigment avant l'apparition du système sanguin et des globules rouges. Le pigment naîtrait des cellules épithéliales par un processus de métabolisme du protoplasma.

Nous avons vu que Caspary était éclectique. Il admet bien l'origine hématique du pigment dans les cellules migratrices spéciales du derme. Mais il laisse aux cellules basales épidermiques la propriété de fabriquer du pigment noir. Il admet donc à la fois l'origine hématique et l'origine autochtone du pigment noir.

Il est donc actuellement impossible de conclure. Nous nous arrêterons jusqu'à nouvel ordre à l'hypothèse émise par J. Audry.

D'après cet auteur, la pigmentation normale aurait une origine antohtone, les pigmentations pathologiques résulteraient d'une hyperchromie d'origine hématique par formation d'une substance élaborée sous l'influence de troubles circulatoires.

II. — *Du pigment noir dans les maladies.*

Nous avons vu dans l'article précédent comment prenait naissance le pigment noir aux dépens de la matière colorante du sang. Nous avons vu que ce pigment était transformé par des cellules spéciales au point de perdre tout le fer contenu dans l'hémoglo-

bine. Or ce pigment noir n'existe que dans la peau. On ne l'a jamais rencontré dans le sang. Il existe dans la peau du blanc comme dans celle du nègre : il n'y a qu'une question de degré. Il existe aussi dans certaines maladies graves, et le mécanisme de sa production nous est totalement inconnu.

On rencontre le pigment noir avec les mêmes caractères dans la peau des phtisiques, des cancéreux cachectiques, chez les femmes enceintes (masque de la grossesse, pigmentation de la ligne blanche).

Nous allons voir le pigment noir dans la maladie d'Addison tel que l'a décrit M. Reymond en 1892, in *Archives de physiologie* à propos de l'autopsie d'un addisonien mort dans son service à Lariboisière.

« Dans toutes les parties du corps le processus de la pigmentation est identique. Partout le pigment est apporté aux cellules épidermiques par des cellules migratrices qui sont en rapport avec les vaisseaux. M. Reymond ne laisse pas aux cellules épithéliales la propriété de produire du pigment par elles-mêmes. Dans la peau des addisoniens, le rapport des cellules pigmentaires avec les vaisseaux, semble prouver l'origine hématique du pigment. D'ailleurs la démonstration de l'origine dermique du pigment est facile à faire chez les animaux inférieurs. En suivant le développement du têtard d'amphibie à œufs non pigmentés (salamandre), Ehrmann a vu d'une façon très nette le pigment n'apparaître qu'après le développement des vaisseaux sanguins : ce sont d'abord les cellules dermiques ramifiées qui se chargent de granulations pigmentaires et qui les transportent au milieu des cellules épidermiques qui s'emparent ensuite de cette matière pigmentaire. »

M. Reymond conclut que dans le derme il existe des cellules dont la fonction est d'élaborer du pigment et de l'apporter à l'épiderme qui s'en empare.

Puis il fait intervenir le système nerveux sur la fonction de ces cellules, en rappelant cette action chez les animaux inférieurs (caméléon, grenouilles, poissons).

« M. Edwards, P. Bert, Ponchet, Vulpian ont montré que les changements de coloration si marqués que l'on observe chez la grenouille sont sous la dépendance de nerfs spéciaux qui suivent le trajet des nerfs moteurs, mais en sont distincts. Le mécanisme est le suivant : il existe dans le derme de la grenouille d'énormes cellules pigmentaires ramifiées qui s'étalent ou se contractent pour faire noircir ou pâlir la peau. Les nerfs qui font contracter les chromatoblastes et pâlir la peau suivent le trajet des vaso-constricteurs ; ceux qui font étaler les chromatoblastes et noircir la peau suivent le trajet des vasodilatateurs. Les terminaisons des nerfs dans les chromatoblastes ont d'ailleurs été vus par Gaule, Cernini, Ehrmann et Lode. »

M. Raymond expose les raisons qui lui font croire que ces résultats sont applicables à l'homme. Si cette hypothèse est exacte, la pigmentation de la maladie bronzée résulte « d'une perturbation apportée dans la formation chromatique par une irritation du sympathique abdominal qui retentit par voie réflexe sur le ou les centres nerveux préposés à la régulation de cette fonction ».

C'est sans doute parce même procédé que l'homme se pigmente sous l'influence de la radiation solaire, comme le caméléon. Chez le caméléon le changement

est instantané et dû à un simple mouvement des chromatoblastes ; chez l'homme il est plus long à se produire et semble plutôt dû à une hypergénèse du pigment (RAYMOND, *loc cit.*).

Même explication pour la grossesse. Dans la grossesse il se produit un grand nombre de réactions nerveuses ayant pour point de départ les plexus utérins ; il y a trouble dans l'innervation des chromatoblastes. Même point de départ pour les kystes ovariens (RAYMOND, *loc. cit.*).

La peau terreuse des péritonitiques, la teinte jaune paille des cancéreux sont des phénomènes de même ordre (RAYMOND, *loc. cit.*).

En résumé, dans les maladies citées au cours de cet article, le processus est toujours le même ; il y a hypergénèse pigmentaire sous des influences encore inconnues, mais qui paraissent toutes dépendre du système nerveux.

III. — De l'élimination du pigment noir.

Nous serons très brefs sur la question de l'élimination du pigment noir cutané. Les observations n'ont été faites que sur des animaux inférieurs, et ce n'est que par déduction qu'on en a appliqué les résultats à l'homme.

Une première théorie défendue par Ehrmann, (*loc. cit.*) distingue trois stades dans l'élimination du pigment noir. Dans le premier stade on observe encore une pigmentation de tout l'épiderme. Dans le deuxième, le pigment a disparu de la couche basale, il y a eu arrêt dans la production du pigment

épidermique, mais le pigment persista dans les couches superficielles. Dans un troisième stade, le pigment a disparu de tout l'épiderme par suite de la desquamation des couches superficielles épidermiques. Mais ces faits n'ont été constatés que chez les batraciens et il faudrait savoir s'ils sont applicables à l'homme (Ch. Audry). Dans cette théorie on voit que l'élimination du pigment se fait de dedans en dehors.

Dans une seconde théorie, l'élimination se fait encore de dedans en dehors, comme dans la première. Mais le processus diffère. Il s'agit de la destruction des prolongements des cellules spéciales de Karg, et de la destruction du pigment par le fait de la kératinisation. Mais rien n'explique le mode et la raison de ce processus (Ch. Audry).

Enfin dans une troisième théorie, l'élimination se fait de dehors en dedans. Les cellules migratrices, après avoir apporté le pigment à l'épiderme, le reprennent et l'emportent dans la circulation lymphatique. Ces faits avaient déjà été constatés dans le tatouage, où des grains de matière colorante se trouvent entraînés par les lymphatiques jusqu'aux ganglions correspondants. De même, si on greffe un lambeau de peau nègre sur un blanc, on voit bientôt ce lambeau pâlir et devenir de même couleur que les tissus périphériques; au microscope on constate qu'il y a résorption du pigment dont on ne retrouve plus les grains que dans le chorion (Ch. Audry).

Mais cette théorie n'est encore qu'une hypothèse qui, pour être admise, demande à être appuyée par des faits.

Il est donc impossible, dans l'état actuel des choses, de savoir exactement ce que devient le pigment noir cutané. L'hypothèse la plus vraisemblable paraît être la première, celle admise par Ehrmann, qui admet que la dépigmentation résulte de la desquamation épidermique. En sa faveur, on peut invoquer la lenteur avec laquelle disparaît le pigment, dans la convalescence des maladies à pigment où il est nécessaire d'attendre des semaines pour voir la disparition du pigment noir être complètement effectuée. Cette dépigmentation n'est d'ailleurs complète que lorsque la desquamation de l'épiderme a été totale.

CHAPITRE III

DU PIGMENT OCRE

On se rappelle les caractères physico-chimiques du pigment ocre que nous avons énumérés plus haut. Nous avons vu que le pigment ocre dérivait directement de la matière colorante du sang et présentait les réactions ferrugineuses caractéristiques (précipité noir par l'addition de sulfhydrate d'ammoniaque, coloration bleue par l'action des ferrocyanure de potassium).

L'origine hématique du pigment ocre est trop évidente pour que nous suivions cette fois-ci le plan que nous avions adopté pour le pigment.

Nous étudierons le pigment ocre dans quatre grands processus pathologiques :

- 1) dans les intoxications ;
- 2) dans les infections ;
- 3) dans les dyscrasies ;
- 4) dans les hémorrhagies ;

en cherchant à montrer l'influence des agents destructeurs du globule rouge. Nous verrons que ces agents peuvent être des poisons (substances chimiquement définies) ou bien des toxines élaborées par des microbes ou par des parasites (tuberculose, malaria) ou bien des substances ayant des affinités chimiques puissantes pour l'hémoglobine et provo-

quant la séparation du stroma globulaire et de sa matière colorante, ou bien enfin des gaz qui jouent le rôle d'agents de réduction (action de l'oxygène dans les foyers hémorrhagiques).

1. — *Du pigment ocre dans les intoxications.*

Certaines substances introduites dans l'organisme, possèdent la propriété de détruire le globule rouge. Cette destruction est plus ou moins active, plus ou moins complète, suivant la dose de poison absorbé.

Le mécanisme de cette destruction diffère essentiellement ; certaines substances dissolvent le globule rouge, d'autres agissent sur lui en le fractionnant et en détachant de sa substance des particules d'hémoglobine. Ces débris globulaires sont vraisemblablement repris par le foie et transformés en pigments biliaires. D'où l'ictère consécutif à l'absorption de ces substances. Mais, si la destruction globulaire est trop abondante, le foie devient fonctionnellement insuffisant pour cette transformation. Le pigment ocre est constitué.

Ponfick dans plusieurs mémoires (Expérimentelle Beiträge zur Lehre von der transfusion. *Virchow's Archiv.* 1875, 1876, 1882, et *Bertin Klin. Wochenschr.* 1883), étudia l'action des substances destructives du globule sanguin ; il les désigne sous le nom de « cythémolytiques ».

Mais ce fut Afanassiew qui détermina le mode d'action intime de ces substances.

Dans son travail paru en 1883 « Ueber Icterus und Hämoglobinurie hervorgerufen durch Toluylendia-

min etc. (*Zeitschrift f. Klin. Med.* Bd. VI, 1883) » il divisa ces agents toxiques en deux catégories : ceux qui ne produisent pas d'ictère et ceux qui en produisent.

Les agents de la première catégorie sont des dissolvants immédiats du globule ; celui-ci disparaît entièrement et ne laisse aucun débris dans le plasma : l'hémoglobine est dissoute en totalité et rapidement éliminée. Il range dans cette catégorie la glycérine, l'iode et l'eau.

Les agents de la deuxième catégorie agissent en fractionnant le globule, en laissant dans le plasma sanguin les débris globulaires qui produisent l'ictère. Dans cette classe il faut ranger la toluylendiamine.

D'autres agents enfin fractionnent en partie le globule, puis le dissolvent. Ils ont donc une action intermédiaire aux deux classes précédentes. Tel l'acide pyrogallique.

Enfin d'autres poisons peuvent donner naissance à du pigment mélanique qui se dépose dans les couches profondes de l'épiderme et provoque une mélanodermie partielle ou généralisée.

Le sulfure de carbone peut produire une pigmentation partielle de la peau. M. Laboulbène en a rapporté deux cas. Dans l'un il constata une pigmentation des membres inférieurs. Dans un deuxième cas, il peut constater que cette pigmentation occupait les membres inférieurs, les membres supérieurs et la face (LABOULBÈNE. *Union médicale* n° 120, 1876. Pigmentations cutanées chez des malades intoxiqués par le sulfure de carbone).

Leszynsky observa une pigmentation marquée de tout le corps chez une petite fille de 10 ans qui pre-

nait de la liqueur de Fowler (Diffused pigmentation produced by the internal use of arsenic, par Leszynsky, in *New-York med. record.* p. 472, 22 avril 1889).

E. Haffter a observé deux faits analogues de pigmentation cutanée consécutive à l'ingestion d'arsenic. Dans un premier cas, il s'agissait d'une femme de trente ans qui prit pendant 3 ou 4 ans, à peu près chaque jour, 5 à 20 gouttes de liqueur de Fowler pour prurigo. Elle présenta une teinte bronzée de la peau sans aucun phénomène maladif. Dans un deuxième fait, c'était une femme de 35 ans qui pendant 4 mois fit usage de liqueur de Fowler aux doses croissantes de 12 à 24 gouttes. Elle présenta une mélnodermie généralisée avec quelques phénomènes d'intoxication. (Pigmentation der Haut... Pigmentation de la peau consécutive à l'usage interne de l'arsenic par E. HAFFTER in *Corresp. Blatt. f. Schweiz. Aerzte* p. 347. 1^{er} juin 1889.

Revenons maintenant aux poisons destructeurs du globule sanguin qui produisent du pigment ocre : la toluylendiamine et l'acide pyrocycallique.

La toluylendiamine est le type du poison du globule qui agit en le fractionnant. Son action physiologique a été bien étudiée par Engel et Kiener qui dans une communication à l'Académie des sciences ont établi les conclusions suivantes.

Ce poison est destructeur du globule sanguin. Il produit constamment l'ictère (en raison de la fragmentation globulaire). L'indice de cette destruction est la formation du pigment ferrugineux. Dans l'empoisonnement aigu où la mort arrive au bout d'un à trois jours, on trouve déjà une accumulation consi-

dérable de ce pigment noircissant par le sulfhydrate d'ammoniaque dans la moelle osseuse et dans la rate. Cette formation n'exige donc pas plus de 24 heures. Dans l'empoisonnement chronique, il n'y a ni ictère ni hémoglobinurie, ni élimination du pigment granuleux par l'urine. Mais l'animal maigrit, s'anémie, succombe dans le coma et on constate que la rate, la moelle osseuse, le foie contiennent une quantité considérable de pigment. On en trouve aussi beaucoup dans le rein et dans les ganglions lymphatiques. (Formation et élimination du pigment ferrugineux dans l'empoisonnement par la tholuyldiamine par Engel et Kiener in *Comptes rendus Acad. des sciences*, 12 sept. 1887).

Le sulfure de carbone peut, lui aussi, indépendamment des pigmentations partielles de la peau dont nous avons parlé plus haut, provoquer une destruction globulaire assez intense pour que l'on puisse constater dans les glandes des granulations ferrugineuses. Les expériences de Schwalbe (1884) reprises par Kiener et Engel en 1886 (Sur les altérations d'ordre hématique produites par le sulfure de carbone in *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1886) ont montré que, sous l'action du sulfure de carbone, il se produisait une fragmentation globulaire assez intense pour qu'on puisse retrouver des granulations ocreuses dans le sang des veines spléniques, de la veine porte et quelquefois de la veine sus-hépatique.

Etudions maintenant l'action destructrice de l'acide pyrogallique sur le globule sanguin. Nous avons vu que, sous son influence, une partie du globule était fragmentée, que l'autre était dissoute.

On observera donc dans l'empoisonnement par l'acide pyrogallique, à la fois de l'ictère et de l'hémoglobinurie.

C'est ce que l'on constate dans l'observation suivante, rapportée par M. Dalché à la Société médicale des hopitaux (Séance du 22 mai 1896).

OBSERVATION (M. P. Dalché)

Un jeune homme âgé de 23 ans, absorbe, dans la soirée du dimanche 29 mars, 15 grammes d'acide pyrogallique en poudre, mêlés à un verre d'eau additionnée d'absinthe ; il avait pris le poison dans un atelier de photographie. Aussitôt il éprouve au niveau de l'œsophage et de l'estomac une sensation de brûlure avec nausées, mais sans vomissements. Quelques personnes présentes comprennent ce qu'il vient de faire, et l'emmènent chez un pharmacien qui donne, paraît-il, un contre-poison.

A onze heures du soir surviennent des vomissements noirs très abondants, qui recommencent dans la nuit et dans la matinée du lundi 30. Cette journée se passe sans douleurs, mais le malade, extrêmement faible, émet des urines noirâtres.

Le mardi 31, les vomissements cessent tout à fait ; les téguments prennent une apparence subictérique. Le malade, qui se plaint de souffrir au creux épigastrique et dans l'hypochondre, entre dans la soirée à l'hôpital Beaujon, salle Sandras, n° 20.

Le mercredi 1^{er} avril, la teinte subictérique est très nette et généralisée ; les lèvres sont violacées, les yeux excavés et cerclés de noir : la langue est épaisse et saburrale. Le malade répond avec peine aux questions qu'on lui pose, cependant il ne délire pas ; sa température est de 38°4, le soir de 38°9.

Il a une diarrhée très liquide. Le foie déborde légèrement, les fausses côtes, la rate est grosse, et la pression révèle de la douleur à son niveau.

Les urines assez abondantes sont brunes très foncées, presque noires ; tout d'abord on s'assure qu'elles contiennent de l'albumine (2 gr. 75 par litre, urée 24 gr. 33, pas de sucre, quelques rares hématies) ; puis au spectroscope on constate la présence de méthémoglobine et de l'oxyhémoglobine (plus tard l'urine soumise à la distillation a donc nettement les réactions du phénol).

Le cœur et les poumons n'offrent aucun signe pathologique.

La malade accuse quelques crampes dans les bras et de la douleur à la pression des masses musculaires.

Le jeudi 2 avril, le malade a déliré toute la nuit. Ce matin, il est dans un état comateux ; les extrémités sont froides, les lèvres cyanosées : le pouls est petit et fréquent. Mort dans l'après-midi.

Autopsie. — Le tube digestif ne présente rien de bien notable, ou du moins aucune lésion certaine, à cause du laps de temps assez long écoulé depuis la mort.

Le cœur, le cerveau, les poumons sont sains.

Les reins sont un peu gros, d'aspect noirâtre ; leur coupe est brun très foncé, et cette coloration est surtout marquée au niveau de la substance corticale.

La rate est volumineuse et sa consistance est diminuée.

Le foie a une apparence jaunâtre ; la vésicule contient une grande quantité de bile très foncée, presque noire.

L'examen histologique des pièces a été fait par M. Brault et voici le résultat des coupes qu'il a faites.

« Par tous les procédés histologiques, on voit la lumière des tubes de la substance corticale remplie de sphères assez réfringentes dont les plus volumineuses n'excèdent pas le diamètre d'un petit globule blanc ; ces sphères se retrouvent dans les cavités glomérulaires, entre les anses et la capsule de Bowmann, au milieu d'une substance amorphe coagulée par le premier réactif employé (sublimé acétique). Ces boules ne sont pas des éléments figurés, car on n'y constate aucun noyau ; elles ne ressemblent pas non plus à celles qui existent habi-

tuellement dans les exsudations intra-tubulaires des néphrites en évolution. Les deux réactions micro-chimiques qui permettent de les différencier sont les suivantes : 1^o) en les soumettant à la solution de ferro-cyanure de potassium, et en les faisant passer ensuite par une solution faible d'acide chlorhydrique, on obtient une coloration bleue que l'on considère généralement comme la réaction des sels de fer ; 2^o) si on traite les coupes par une solution de sulfhydrate d'ammoniaque, les boules prennent une coloration noirâtre, réaction qui a la même valeur que la précédente.

Fait important : ces éléments sphériques ne se retrouvent pas dans les vaisseaux ; mais dans les capillaires et dans les grosses veines, il existe des coagula sous forme de taches ou de réseaux plus ou moins épais qui offrent les réactions décrites plus haut par le ferro-cyanure de potassium et le sulfhydrate d'ammoniaque, à l'exclusion des autres parties qui restent incolores.

Ces diverses lésions indiquent, à n'en pas douter, une modification profonde du sang ; mais les altérations qui les accompagnent ne sont nullement comparables à celles que nous connaissons dans la plupart des hémoglobinuries, car les épithéliums du rein ne renferment aucune poussière pigmentaire donnant la réaction ferrugineuse. Les pièces sont restées longtemps dans le sublimé acétique et la fixation a été trop violente pour qu'il soit permis de dire quelles sont très exactement les altérations épithéliales, mais malgré leur aspect très nettement granuleux la plupart des épithélium des tubes contournés et des branches montantes de Heule conservent un noyau très colorable par les solutions fortes d'hématoxyline ; de plus, ces épithéliums n'ont pas excudé les boules et ne sont pas creusés de cavités habituelles aux néphrites. Toutefois les canaux collecteurs surtout contiennent des cellules desquammées en assez grand nombre ainsi que des blocs allongés formés par la coalescence de globules rouges déjà fortement altérés.

La rate présente des hypertrophies partielles de l'appareil lymphatique, et dans certaines de ses parties, on trouve des foyers qui renferment des granulations ayant les mêmes réactions micro-chimiques que les boules décrites, dans le rein. »

Cette observation montre bien que l'acide pyrogallique fait partie de la classe des poisons mixtes, c'est-à-dire à la fois dissolvant de l'hémoglobine et destructeur du globule.

En résumé, l'action des poisons sur le globule rouge peut se manifester de trois manières : 1^o en dissolvant l'hémoglobine (glycérine, iode, etc), 2^o en fragmentant le globule rouge (toluylendiamine), 3^o en agissant à la fois par destruction et par dissolution (acide pyrogallique).

L'hémoglobine dissoute se transforme en pigments biliaires solubles, dont nous n'avons pas à nous occuper ici.

Le globule fragmenté donne naissance au pigment ocre. Nous voyons par là que les poisons entrent pour une grande part dans la genèse du pigment ocre.

II. — *Du pigment ocre dans les maladies infectieuses.*

Nous avons vu dans l'article précédent la propriété que possèdent certains poisons de détruire le globule rouge et de le transformer en pigment ocre.

Nous allons voir maintenant que certains agents infectieux (microbes ou parasites) peuvent eux aussi former du pigment ocre aux dépens du globule rouge.

M. Brault a observé un malade de M. Achard atteint de tuberculose généralisée pulmonaire hépatique et splénique, mort en pleine cachexie, et à l'autopsie duquel il a vu une pigmentation très accentuée du foie et de la rate. La rate était un peu moins pig-

mentée que le foie. A l'examen histologique, il constata un grand nombre de blocs pigmentaire donnant la réaction du fer par l'action du sulfhydrate d'ammoniaque et le ferrocyanure de potassium.

D'autres maladies infectieuses (typhus, scarlatine) ont donné les mêmes résultats (1).

Mais c'est dans la malaria qu'on a le mieux observé le processus de la destruction globulaire et de la formation du pigment ocre.

Nous allons résumer la question du pigment ocre dans la malaria telle qu'elle a été établie par MM. Kelsch et Kiener (KELSCH. Contribution à l'Anat. pathol. des fièvres paludéennes, in *Arch. de physiol.* 1875 et 1876 ; *Arch. gén. de Méd.* 1880 ; et *Rec. de mém. de méd. et de chir. milit.* 1880. Traité des maladies des pays chauds par Kelsch et Kiener 1889).

Le pigment ocre se trouve infiltré dans les éléments propres des tissus ; on ne le rencontre qu'exceptionnellement dans les vaisseaux.

On le trouve dans la rate en quantité quelquefois considérable. Il se présente sous deux formes.

« 1^o) Des granules brunâtres ou de couleur rouille, très fins, disséminés dans le tissu ou réunis en petits amas, en partie libre, en partie inclus dans les cellules spléniques de la grande et de la petite variété. Ces granules sont faciles à reconnaître dans les dissociations faites à l'état frais dans une goutte

(1) M. Bezançon a observé la présence du pigment ocre dans la rate dans les infections expérimentales streptococciques ; le pigment ocre bourre les leucocytes mononucléaires des capillaires veineux (Bezançon, Thèse de Paris, 1893).

d'eau, et dans les coupes éclaircies par l'addition d'une solution faible de potasse. »

« 2) Des blocs arrondis ou un peu irréguliers à peu près de la grosseur d'un globule rouge, d'une coloration jaune clair, jaune d'or ou jaune brun, souvent réunis et confluent en masses volumineuses. Quelques-uns de ces blocs noircissent par le sulfure ammonique, d'autres sont à peine teintés en vert noirâtre, le plus grand nombre ne sont pas modifiés dans leur couleur. »

Le pigment ocre se trouve encore en abondance dans la moelle osseuse, donnant aux os spongieux un aspect rouge brun très accentué de même nature que dans la rate.

Dans le foie le pigment ocre se rencontre abondamment dans les cellules hépatiques qui avoisinent la veine centrale, sous forme de granules à contours arrondis, de couleur ocre foncée, ayant tendance à s'agglomérer en blocs plus volumineux, et donnant la réaction ferrugineuse. « Lorsque ce pigment est peu abondant, il disparaît assez rapidement sans laisser de résidu ferrugineux dans les cellules : d'où l'on peut conclure qu'il est consommé sur place pour servir à la formation de la bile. »

Dans les reins, le pigment ocre se présente sous l'aspect de « fines granulations pigmentaires que l'action de la potasse rend plus évidente et que les forts grossissements permettent seuls quelquefois de distinguer. » Ces granulations infiltrent les cellules épithéliales qui tapissent les tubuli contorti et les branches larges de l'anse de Heule.

Ces granules sont plus petits que ceux rencontrés dans les cellules hépatiques ; leur aspect est d'autant plus foncé qu'ils sont réunis en amas.

On observe en même temps que ces granulations pigmentaires « une sécrétion hyaline abondante qui modifie la forme des cellules ». Celles-ci peuvent être tellement bourrées de granulations qu'elles laissent le pigment s'épancher dans la lumière des tubes « qui est encombrée par les produits de cette sécrétion sous forme de boules, de matière amorphe ou de cylindres, mélangés avec les granules pigmentaires. Suivant la prédominance de la substance hyaline ou du pigment, les moules sont homogènes, pâles, semblables à une solution de gomme arabique, et seulement parsemés de granules ou d'amas granuleux ; ou bien ils sont complètement granuleux opaques et brunâtres. »

Ces fines granulations pigmentaires arrivées dans la lumière des tubes peuvent, en se réunissant à d'autres grains, former des blocs volumineux, pouvant atteindre le volume d'un globule rouge. La nuance de ces grosses masses pigmentaires est beaucoup plus claire que celles des poussières observées dans les épithéliums, qui ont une coloration brune très accentuée, tandis que les gros blocs en question sont franchement d'un jaune orangé. On observe d'ailleurs tous les intermédiaires. Toutes ces productions donnent la réaction du fer.

M. Kelsch a observé que, si les deux variétés de granulations peuvent se rencontrer simultanément dans le même rein, on peut aussi remarquer, que, chez des sujets ayant succombé à un emort rapide, les reins ne renferment que des granulations fines, tandis que les grosses granulations se rencontrent plutôt chez des sujets ayant succombé à des fièvres de longue durée, et ayant présenté de l'hémoglobinurie.

« La formation des grosses granulations semble donc être en rapport avec le passage d'une plus grande quantité d'hémoglobine à travers le filtre rénal, et avec le séjour prolongé du pigment dans les tissus. »

Dans les glomérules on ne rencontre jamais de granulations volumineuses, mais on trouve toujours beaucoup de fines granulations, localisées surtout à la périphérie, entre le glomérule et la capsule de Bowmann, et à l'embouchure du tube urinifère.

La pie-mère renferme comme le rein de grosses granulations jaunâtres et de très fines granulations brunes qu'on trouve infiltrées dans les cellules conjonctives, « quelquefois elles sont réunies en petits amas dans la gaine lymphatique périvaseulaire, particulièrement au niveau des éperons de division, Les grosses gouttes siègent exclusivement dans cette gaine ou dans le tissu conjonctif de la pie-mère. »

Le pigment ocre a encore été rencontré dans les substances grise des circonvolutions cérébrales, dans l'épithélium des glandes de Lieberkühn, dans les cellules conjonctives et endothéliales du péritoine et dans les cellules glandulaires du pancréas. On ne l'a jamais vu dans la fibre cardiaque.

Les caractères physiques du pigment ocre sont donc très variables. Ce sont tantôt des granulations fines, tantôt des blocs considérables. Leur forme est tantôt arrondie, tantôt plus ou moins allongée, suivant l'organe au milieu duquel le pigment s'est déposé (cellule hépatique, tube rénal). Leur consistance est non moins variable : tantôt assez ferme, sans tendance à se fusionner, tantôt demi-fluide.

Quoiqu'il en soit leurs caractères chimiques sont invariables. Ils sont complètement insolubles et présentent les réactions ferrugineuses que nous avons indiquées plus haut.

Quelle est, d'après M. Kelsch l'origine du pigment ocre dans la malaria ? Ici commencent les hypothèses.

Il n'est pas douteux que le sang ne fournisse les matériaux du pigment ocre. Faut-il admettre que le poison malarien agisse sur le globule à la manière des poisons de la deuxième classe d'Afanassiew, en fragmentant le globule rouge comme la toluylen-diamine ? Peut-être ces fragments s'emmagasinent-ils dans la rate et la moelle osseuse pour y être convertis en pigment ocre. Cette hypothèse ne repose sur aucune constatation.

Faut-il admettre que le pigment prend naissance dans les leucocytes aux dépens des globules rouges ou des fragments de globule rouge ? Nous verrons que cette opinion a pu être acceptée quand il s'agit de foyers hémorrhagiques. Mais M. Kelsch la repousse pour la malaria.

Quand au lieu de formation du pigment ocre, il est naturel de penser qu'il se forme au milieu des tissus. La présence du pigment ocre dans les vaisseaux n'a été constatée que dans le système spléno-hépatique. « On doit donc admettre qu'il prend naissance exclusivement dans les tissus, premièrement dans la rate et dans la moelle osseuse, et secondairement dans le foie et les reins. »

Que devient alors le pigment ocre et par où est-il éliminé ?

M. Kelsch divise en deux classes les émonctoires

du pigment ocre : « d'une part les organes hématopoiétiques et le tissu conjonctif, d'autre part les glandes.

Les organes hématopoiétiques (rate, moelle osseuse) et le tissu conjonctif retiennent une quantité considérable de pigment, d'où la faculté que possède la rate de se laisser distendre par les déchets organiques, et la lenteur que mettent les tuméfactions de la rate pour se résoudre. Mais, comme ces organes sont fermés et ne possèdent pas de conduits excréteurs, les pigments emmagasinés devront rentrer dans la circulation générale et se présenter aux émonctoires glandulaires. »

« Les glandes, au contraire (foie, rein), consomment ou éliminent les pigments qui leur arrivent. Le foie, qui, à l'état normal, transforme l'hémoglobine pigment biliaire, produit une quantité énorme de bile. « S'il y a un excédent de matériel non transformé, il reste en réserve dans les cellules hépatiques, sous forme de granulations pigmentaires, »

Si la production de pigment ocre est plus considérable, celui-ci s'élimine par le rein, où il provoque des lésions inflammatoires qui jouent un grand rôle dans la production de l'hémoglobinurie.

Enfin, si l'action simultanée du foie et du rein est insuffisante pour débarrasser les tissus des déchets globulaires qui les encombrant, toutes les glandes contribuent à éliminer le pigment (pancréas, poumons, peau, glandes du tube digestif, épiploon, tous organes où le pigment ocre a été rencontré).

En résumé, nous avons vu dans le cours de cet article que le pigment ocre se formait dans l'organisme, sous l'influence de germes infectieux ou de

leurs toxines, que ces agents agissaient comme les poisons chimiques, en détruisant le stroma globulaire. Nous avons pris pour type de notre description l'infection paludéenne, où le pigment ocre a été le mieux étudié.

Nous avons vu successivement où l'on trouvait le pigment ocre, dans quels organes et dans quelles parties d'organe il se déposait de préférence. Nous avons exposé les hypothèses qui ont été émises relativement à l'origine du pigment ocre. Nous avons vu qu'il se formait aux dépens du sang, mais que le mécanisme intime de cette formation n'était pas encore établi. Enfin, nous avons énuméré les voies d'élimination du pigment en distinguant avec M. Kelsch les organes d'accumulation des émonctoires proprement dits.

III. — *Du pigment ocre dans les dyscrasies.*

Quincke le premier étudia le dépôt ferrugineux des organes dans les maladies où la destruction globulaire est rapide et abondante (QUINCKE. Ueber Siderosis. *Deutsch. Archiv. für Klin. Med.* B. XXV et XXVII, 1880). Il trouva, chez des individus ayant succombé à une anémie pernicieuse progressive, du pigment ferrugineux accumulé dans le foie, le rein et le pancréas.

Le pigment ocre se trouve encore en quantité considérable dans cette forme particulière de cachexie décrite en 1882 par Hanot et Chauffard dans le diabète sucré (HANOT et CHAUFFARD. Cirrhose pigmentaire hypertrophique dans le diabète sucré, *in Rev. de Méd.* 1882).

A ces premières observations vinrent s'en ajouter d'autres, qui confirmèrent l'existence « du diabète bronzé » décrit par ces auteurs.

Ce sont deux observations de M. Letulle (Cirrhose pigmentaire du foie chez les diabétiques, *in Bull. Soc. méd. des hôp.* 1885. Une nouvelle observation de MM. Hanot et Schachmann sur « La cirrhose pigmentaire dans le diabète sucré, *in Arch. de physiol. norm. et pathol.* 1886, 1^{ère} série), un cas de M. Brault et Gaillard (Sur un cas de cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré, *in Arch. de med.* janv. 1888), un cas de Barth (*in Bull. Soc. anat.* 1888), une observation de Gonzalez Hernandez prise dans le service de M. Grasset (GONZALEZ HERNANDEZ. La cachexie bronzée dans le diabète. Thèse de Montpellier 1882), deux cas de Palma (ZWEI FALLE von Diabetes mellitus und Lebercirrhose *in Berl.Klin Wochensch.* août 1893), enfin une observation de M. Mossé (Congrès de Lyon, 1894).

A l'examen du foie, on constate l'existence d'amas irréguliers, opaques, brunâtres, qui ne sont autre chose que des blocs de pigment ocre. Ces amas sont constitués par des granulations extrêmement fines et abondantes. Ils occupent les interstices des fibres du tissu conjonctif et les cellules hépatiques elles-mêmes. Tantôt les cellules hépatiques ne renferment que quelques grains pigmentaires, tantôt elles en sont littéralement bourrées et leur noyau disparaît complètement, tout le corps cellulaire étant envahi par le pigment ; la cellule hépatique est alors remplacée par un bloc jaunâtre.

Le pancréas contient, lui aussi, une quantité plus ou moins abondante de pigment ocre à la fois dans

la trame conjonctive et dans les éléments glandulaires.

Dans les ganglions lymphatiques, la surcharge pigmentaire peut être considérable.

Le rein peut, d'après Gonzalez Hernandez, présenter également à un très faible degré un dépôt de pigment dans les cellules des tubuli contorti.

Dans le poumon M. Marie a constaté de très petits amas de pigment ocre, qui, dans le cas de M. Letulle, siégeait dans les capillaires sanguins.

D'ailleurs, le pigment peut, suivant les cas, prédominer soit dans l'élément glandulaire noble, soit dans le tissu conjonctif. On peut voir dans l'une de nos figures (pl. 2) que le pigment est très abondant dans le tissu conjonctif inter-lobulaire, et au contraire très rare dans les cellules hépatiques, où il se présente sous forme de petites granulations disséminées dans les cellules hépatiques de la périphérie du lobule. Il faut remarquer de plus que ces cellules périphériques sont les seules qui possèdent du pigment, celles du centre du lobule en sont totalement dépourvues.

MM. Letulle, Gonzalez Hernandez et Marie ont encore constaté un amas considérable de pigment ocre dans une grande partie de la fibre musculaire cardiaque — de même dans le tissu conjonctif interstitiel, mais le pigment y est très peu abondant et ne provoque aucune sclérose interstitielle.

Le pigment que l'on rencontre dans tous ces organes est bien du pigment ocre, présentant les réactions ferrugineuses, pigment de même nature que celui rencontré dans les intoxications et dans les infections (malaria-tuberculose).

M. Kelsch et Kiener avaient déjà en 1889 émis la supposition que le pigment rencontré dans la cirrhose hypertrophique pigmentaire de MM. Hanot et Chauffard était le même nature que le pigment ocre des paludéens.

M. Gilbert, en 1892, a pu vérifier cette hypothèse « en constatant que le pigment de la cirrhose pigmentaire résiste aux acides et aux alcalis et offre la réaction ferrique mise en évidence par l'action du sulfhydrate d'ammoniaque et du ferrocyanure de potassium (coloration noire dans le premier cas, bleue dans le second) » *Traité de Médecine*. Tome, II, p. 475, en note).

L'analogie entre le pigment du diabète bronzé et celui de MM. Kelsch et Kiener est encore admise par MM. Gonzalez Hernandez et Marie.

Enfin M. Auscher a bien établi la nature ferrugineuse du pigment observé dans le cas de diabète bronzé de M. Marie. (AUSCHER. A propos d'un cas de cirrhose pigmentaire hypertrophique avec diabète bronzé in *Bull. Soc. anat.* 1895).

Dans un précédent travail (AUSCHER et LAPICQUE, *Bull. Soc. de biologie*, 1895). M. Auscher avait conclu que, dans le diabète pigmentaire, on rencontrait deux pigments : un pigment ocre constitué par de l'hydrate ferrique (celui dont nous avons parlé jusqu'ici) et un pigment noir, qui n'a pu être isolé. Ce pigment noir, beaucoup moins abondant que le pigment ocre, peut se trouver dans les cellules hépatiques avec le pigment ocre. La proportion serait de 1000 à 1.

M. Auscher revint la même année à l'étude de ces deux pigments ; voici le résultat de ses constatations.

Le pigment ocre est très résistant : il n'est pas attaqué par les alcalis bouillants ni par les acides organiques ; les acides minéraux le font pâlir légèrement. Il est très riche en fer et présente les réactions caractéristique desulfhydrate d'ammoniaque et du ferrocyanure de potassium.

Le pigment noir ne donne aucune des réactions du fer. Il résiste aux acides, mais se dissout dans les alcalis. Il reste en solution dans la liqueur sodique et n'a pu être isolé. Le sulfhydrate d'ammoniaque exerce sur lui une action réductrice en le faisant passer en rouge ? Il redevient noir en présence de l'air. Contient-il du fer dans sa molécule ? S'il en contient, c'est du fer non directement décelable par les réactifs, comme dans la molécule d'hématine par exemple.

Le pigment ocre au contraire contient du fer en quantité considérable. C'est un hydrate ferrique $\text{Fe}_2 \text{O}_3, 2 \text{H}_2 \text{O}$. (voir, plus haut, Généralités).

Le pigment ocre du diabète bronzé est donc bien de même nature que le pigment ocre des paludéens. Il présente les mêmes réactions et provoque les mêmes désordres (sclérose interstitielle ou parenchymateuse suivant le lieu d'élection du pigment, troubles de nutrition des éléments nobles des glandes par accumulation de pigment. — stase, lésions irritatives et cirrhose).

Le pigment n'existe-t-il que dans les organes que nous avons énumérés précédemment ? Ne le trouverait-on pas aussi dans le sang ? M. Auscher a examiné une préparation de sang fourni par une piqûre du doigt du malade de M. Marie, et il y a constaté « la présence de cinq petites masses constituées par

du pigment noir et deux par du pigment ocre. » Mais il est possible que ces granulations ne soient que des graines du pigment cutané entraînées par la goutte de sang. D'ailleurs M. Marie a procédé avec le plus grand soin à l'examen du sang contenu dans les vaisseaux, il n'y a que rarement trouvé du pigment. Il est donc actuellement impossible de conclure. Le sang contient-il du pigment, ou celui qu'on y rencontre n'a-t-il pas été entraîné des parties voisines?

La peau contient-elle aussi du pigment? pas toujours. Dans certaines cirrhoses pigmentaire la mélanodermie paraît au premier plan. Dans un deuxième groupe elle fait complètement défaut (DE MASSARY ET POTIER. Un cas de diabète bronzé, *in Bullet. Soc. anat.* 1895).

Comment se forme le pigment dans le diabète bronzé.

Deux théories sont en présence. La première est celle de M. Chauffard (*Traité de med*, t. III, p. 896). C'est dans le foie que se forme le pigment; c'est du foie qu'il part pour diffuser par embolie dans tout l'organisme. « La cellule hépatique subit un trouble évolutif dans sa fonction chromatogénique, et devient le siège d'une hypergénése pigmentaire. »

La seconde théorie, défendue par MM. Letulle Brault et Gaillard, refuse à la cellule hépatique déjà altérée et atrophiée le pouvoir de former du pigment. Cette cellule, désagrégée dans son protoplasma, paraît peu propre à produire par elle-même du pigment ocre. D'après ces auteurs, ce serait le sang et non la cellule hépatique qui serait primitivement altéré. « Sous l'influence primordiale de

l'hyperglycémie, l'hémoglobine subit, dans tous ses foyers de production ou d'emmagasinement, cette évolution anormale vers le pigment ocre, le foie ne se pigmentant lui-même que pour son compte, mais ne méritant pas le rôle prépondérant que lui assignait la théorie de Hanot et Chauffard ». L'état du sang, sous l'influence d'une maladie générale, paraît nécessaire pour expliquer le dépôt pigmentaire dans des organes aussi dissemblables et aussi éloignés.

A l'appui de cette théorie vient s'ajouter l'observation de Potier qui a trouvé du pigment dans les cellules hépatiques, pancréatiques, de la capsule surrénale, des glandes sudoripares, et dans la couche de Malpighi.

Quoiqu'il en soit, le mécanisme intime de cette destruction globulaire échappe encore plus complètement dans le diabète que dans la malaria. Pourquoi certains diabétiques font-ils du pigment dans leurs organes alors que d'autres n'en produisent pas ? Il est impossible de répondre à cette question.

En résumé, le pigment ocre du diabète bronzé présente les mêmes caractères que celui des paludéens : il se rencontre dans les mêmes organes. Il possède les mêmes réactions chimiques, par conséquent il est de même nature. Enfin, il naît comme lui dans les tissus aux dépens de la matière colorante du sang, sous l'influence d'une maladie générale, et par un mécanisme totalement inconnu.

IV. — *Du pigment ocre dans les foyers hémorrhagiques.*

La présence d'un pigment possédant les réactions ferrugineuses a été signalée par Perls dès 1867. (PERLS. Nachweis von Eisenoxyd in gewissen Pigmenten in *Virchow's Arch.* B. XXXIX, 1867).

La question fut reprise par Langhaus (Beobacht über Resorption der Extravate (*Virch. Arch.* B. XLIX, 1870) puis par Quincke (Betrag zur Lehre vom Icterus in *Virch. Arch.* B. XCV, 1885). Ces deux auteurs font jouer un rôle important aux leucocytes dans la formation du pigment ocre et dans son transport à travers l'économie. « On constate à la périphérie des foyers hémorrhagiques, des globules rouges incorporés dans les leucocytes, et subissant dans l'intérieur de ces éléments des transformations qui aboutissent à la formation du pigment ferrugineux; ce pigment existerait d'abord à l'état de gros blocs et se diviserait ultérieurement en granulations de plus en plus fines propres à être résorbées par les lymphatiques ».

Kunckel dans un mémoire paru en 1881 (KUNCKEL, Ueber das Vorkommen von Eisennach Blutextravas, in *Zeitschrift für physiol. Chemie.* B. V. 1881) montra « que le pigment ferrugineux des foyers hémorrhagiques n'est autre chose que de l'hydrate ferrique, et que cet hydrate prend naissance aux dépens de la matière colorante des globules rouges extravasés, sous l'influence d'une forte oxydation favorisée par un milieu fortement alcalin. »

« Néanmoins certains auteurs émirent des doutes sur la nécessité de l'intervention des leucocytes dans la formation sur place du pigment. » (KELSCH) Orth (Zur Kenntniss der brauen induration der Lunge in *Virch. Arch.*, B. LVIII, 1873) et HINDENLANG (pigment infiltration von Lymphdrüsen... in *Virch. Arch.* 1879) repoussaient le rôle que Langhaus faisait jouer aux leucocytes dans la formation du pigment ocre. Ils continuaient à reconnaître néanmoins leur rôle en tant que véhicule pour le transport du pigment aux ganglions lymphatiques dont dépend l'extravasat.

Le pigment ocre n'est pas seul dans les anciens foyers hémorrhagiques. On y trouve encore des cristaux très nets, insolubles dans l'eau, la glycérine et les acides — solubles dans les alcalis — ces cristaux ne renferment pas de fer. Ils ont été décrits en 1847 par Virchow sous le nom d'hématoïdine.

Quoique l'hématoïdine ne soit pas un pigment amorphe, nous ne croyons pas sortir de notre sujet en précisant les rapports qui unissent l'hématoïdine et le pigment ocre dans les vieux foyers hémorrhagiques, et en résumant la question telle qu'elle a été posée par Neumann (Betrag zur Kenntniss der pathologischen Pigmente par NEUMAN, in *Archiv. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Band CXI. Heft 1, p. 25), dans un travail où il expose le mode de formation et l'hématoïdine et des pigments dérivés de l'hémoglobine (hémosidérine : pigment ocre des auteurs allemands) dans le sang extravasé des foyers hémorrhagiques.

D'après Neumann on rencontre tantôt l'hématoïdine, tantôt rien que l'hémosidérine (pigment ocre)

plus souvent, on rencontre ces deux pigments réunis et formés aux dépens des mêmes globules rouges en voie de décomposition. Les pigments sont d'habitude associés dans le même foyer.

L'hématoïdine occupe les portions périphériques du coagulum, tandis que le pigment ocre siège dans une zone plus ou moins large s'étendant à partir du caillot jusque dans les tissus avoisinants. Dans la zone intermédiaire, on voit l'hématoïdine et l'hémosidérine plus ou moins mêlées l'une à l'autre.

Cette répartition semble prouver que le pigment ocre ne se forme qu'aux dépens de globules rouges ayant pénétré dans l'intimité des tissus, tandis que le reste des hématies qui sont restées emprisonnées dans le caillot se sont altérées de telle façon que l'hémoglobine s'est directement transformée en hémôïdine.

De plus, d'après Neumann, les tissus vivants exerceraient une certaine influence sur l'hémoglobine pour en faire de l'hémosidérine (pigment ocre). L'hématoïdine prendrait naissance sans participation aucune des éléments vivants ; elle représenterait un simple phénomène de décomposition.

Ces granulations pigmentaires (hémosidérine) peuvent se rencontrer dans l'intérieur des éléments cellulaires des tissus, et disparaître sans qu'on en retrouve de traces et sans porter atteinte à l'activité vitale des cellules (LUKJANOW. *Pathologie générale*. 1895).

D'après Schmidt (voir plus haut) l'hémosidérine peut perdre le fer qu'elle renferme et se transformer en pigment noir.

Il existe donc dans les foyers hémorrhagiques

d'ancienne formation du pigment ocre de même nature que celui déjà décrit à propos des intoxications des infections, et des dyscrasies. Le processus de sa formation doit différer profondément ; car on ne peut invoquer ici la présence d'un poison, d'un microbe, d'un parasite ou d'un principe destructeur du globule sanguin. Il s'agit dans l'espèce de phénomènes purement chimiques, où les oxydations doivent entrer pour une large part.

CONCLUSIONS

Il résulte de cet exposé :

1) Qu'il y a, dans l'organisme, deux pigments amorphes, absolument distincts : le pigment noir et le pigment ocre, la mélanine et la rubigine.

2) Que le pigment noir est un produit fabriqué par des cellules spéciales, analogues aux chromatoblastes des batraciens. C'est un pigment de formation. On le rencontre dans la peau normale du blanc et du nègre, dans la choroïde, dans la maladie d'Addison, dans la peau du péritonitique, des cancéreux, des tuberculeux cachectiques, des femmes enceintes. Il ne contient pas de fer.

3) Que le pigment ocre est un produit de destruction globulaire. Cette destruction se produit sous l'influence de causes multiples que nous avons énumérées. C'est donc un pigment par destruction, qui se rencontre dans tous les cas où se produisent des destructions sanguines partielles. Il contient du fer.

4) Ces deux pigments, différents par leur nature, différents par leur origine, différents par leur mode de répartition et d'élimination, causent par leur production des désordres qui varient avec la nature du pigment et la nature de l'organe où il est déposé.

BIBLIOGRAPHIE

TRAVAUX FRANÇAIS

- Auscher et Lopicque.** *C. R. de la Société de Biologie*, 1895.
- Auscher.** A propos d'un cas de cirrhose pigmentaire hypertrophique avec diabète sucré. *In Bull. de la Société anat.* 1895.
- Auscher et Lopicque.** Accumulation d'hydrate ferrique dans l'organisme. *In Arch. de physiologie*, 1896.
- A. Brault.** Sur les pigmentations pathologiques. *In Bulletin de la Société anat.* 1895.
- J. Audry.** Du pigment cutané. *In Gazette hebdomadaire* du 9 décembre 1894.
- Sur le rôle des clasmalocytes dans la chromatoblastose addisonienne. *In Mercredi médical* du 25 juillet 1894.
- Renaut.** Article Dermatose. *In Dict. Dechambre*, 1882.
- Raymond.** De la pigmentation dans la maladie d'Addison. *In Archives de physiologie*, 1892.
- Laboulbène.** Pigmentations cutanées chez des malades intoxiqués par le sulfure de carbone. *In Union médicale*, 1876, (n° 120).
- Engel et Kiener.** Formation et élimination du pigment ferrugineux dans l'empoisonnement par la toluylendiamine. *In C. R. de l'Acad. des Sciences*, 12 sept. 1887.
- Dalché.** Empoisonnement par l'acide pyrogallique (hémoglobiurie toxique) *In Bull. de Société médicale des hôpitaux*, 22 mai 1896.
- De Massary et Potier.** Un cas de diabète bronzé. *In Bull. de Société anatomique*, 1895.
- Kelsch.** Contribution à l'Anat. pathol. des fièvres paludéennes. *In Archives de physiologie*, 1875 et 1876.
- *Archives générales de médecine*, 1880.
- *Recueil de mém. de méd. et de chir. militaire*, 1880.
- Kelsch et Kiener.** Traité des maladies des pays chauds, 1889.

- Hanot et Chauffard.** Cirrhose pigmentaire hypertrophique dans le diabète sucré. *In Revue de médecine*, 1882.
- Letulle.** Cirrhose pigmentaire du foie chez les diabétique. *In Bull. Société médicale des hôpitaux*, 1885.
- Hanot et Schachmann.** Sur la cirrhose pigmentaire dans le diabète sucré. *In Arch. de physiologie norm. et pathol.* 1886, 1^{re} série.
- Brault et Gailliard.** Sur un cas de cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. *In Arch. de médecine*, janvier 1888.
- Barth.** *Bulletin de la Société anatomique*, 1888.
- Gonzalez Hernandez.** La cachexie bronzée dans le diabète. Thèse de Montpellier. 1892.
- Mossé.** Congrès de Lyon, 1894.
- Marie.** Sur un cas de diabète bronzé. *Semaine médicale*, 1895.
- Toledoy Herrarte.** Melanose hépatique. Thèse de Paris, 1894.
- Gilbert.** *Traité de médecine*. Tome II, p. 475 en note.
- Robin.** Art. Melanose *In Dit. Dechambre*.
- A. Gautier.** *Traité de chimie biologique*, 1892.
- Dutournier.** Contribution à l'étude du diabète bronzé. Thèse de Paris, 1895.
- Acard.** Contribution à l'étude des cirrhoses pigmentaires. Thèse de Paris, 1895.
- Villejean.** Pigments et matières colorantes de l'économie animale, 1886.
- Lépine.** Mélanodermie étendue à presque toute la surface du corps. Sclérodémie localisée aux doigts avec atrophie des phalangettes. *In C. R. de la Société de Biologie*, 29 mars 1873.
- Phisalix.** Recherches physiologiques sur les chromatophores des céphalopodes. *In Archives de physiologie*, 1892.
- Structure et développement des chromatophores chez les céphalopodes. *In Archives de physiologie*, 1892.
- Kiener et Engel.** Sur les altérations d'ordre hématique produites par le sulfure de carbone. *In C. R. de l'Académie des Sciences*, 1886.

TRAVAUX ÉTRANGERS

- Schmidt.** Ueber die Verwandtschaft der hämatogenen und autochthonen Pigmente. *In Arch. f. patho. Anat. u. Physiol.* Band CXV. Hest 3.

- Karg.** Studien über transplantierte Haut. Entwicklung und Bedeutung des Hautpigments. In *Arch. f. Anat. und Physiol.* Abth. Heft 5-6, 1888.
- Caspary.** Ueber den Ort der Bildung des Hautpigments. In *Arch. f. Derm und Syph.* XXIII, 1.
- Jarich.** Ueber die Anatomie und Entwicklung der Oberhautpigmentes beim Frosche. In *Arch. für Dermatologie und Syphilis* XXIV, 2 p. 559.
- Merschling.** Histologische Studien über Kératohyalin und Pigment. In *Archiv. f. pathol. Anat.* Band. CXVI. Heft. 3.
- Kaposi.** Ueber den Ort der Pigmentirungen. In *Arch. f. Derm. und Syphilis*, 1891.
- Jadassohn.** Ueber Pigmentverschleppung aus der Haut. In *Arch. f. Derm. und Syphilis*. 1892.
- Cohn.** Revue générale in *Monatshesse für prokt. Derm.* 1894.
- Unna.** Histopathologie der Haut Krankheiten. Berlin, 1894. p. 968.
- Sheridan-Delépine.** Proceedings of the Physiological Society décembre 1890 et *The Journal of Physiologie* XII, p. 97.
- Maas.** Zur Kenntniss der Körnigen Pigmentes in menschlichen Körper. In *Arch. f. mikr Anat.* Band XXXIV. Heft 4, 1889.
- Riehl.** Zur Pathologie des Morbus Addison. In *Zeitsch für Klin. Medizin.* Band X (p. 524-530).
- Nothnagel.** Zur Pathologie des Morbus Addisoni. *Zeitsch f. Klin. Med.* IX. Heft 3-4 (p. 195) 1885.
- Riehl.** Ueber Pigmentzellen bei den Addison. Krankheit. *Soc. des méd. de Vienne*, 19 juin 1885.
- Demieville.** Deux cas de maladie d'Addison. In *Rev. méd. de la Suisse romande*. IV, p. 489.
- C. Gussenbauer.** Ueber die Pigmentbildung in melanotischen Sarcomen und einfuschen Melanomen der Haut. In *Arch. für path. Anat. und Physiologie*, t. LXIII.
- Erhmann.** Zur Physiologie der Pigmentzellen, par EHRMANN. In *Centralblatt f. Physiologie*. V, p. 326. 1891.
- Ponfick.** Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Transfusion. In *Virch. Archiv.* Bd. LXII, 1875.
- Ponfick.** Ueber die plötzlichen Todes Ursachen nach schweren Verbrennung. In *Berlin. Klin. Wochenschrift*, 1876 et 1877.
- Ponfick.** Ueber Hämoglobinurie und ihre Folgen. In *Berlin. Klin. Wochens.* 1883.
- Afanassiew.** Ueber Icterus und Hämoglobinurie hervorgerufen durch Toluylendiormin, etc. (*Zeitschrift f. Klin. Méd.* Bd. VI. 1883).

- Leszinsky.** Diffused pigmentation produced by the internal use of arsenic. in *New-York med. record.* p. 472, 22 avril 1889.
- Haffter.** Pigmentation der Haut... in *Corresp. Blatt. f. schweiz Aerzte* p. 347, 1^{er} juin 1889.
- Quincke.** Ueber Siderosis. *Deutsches Archiv. für Klin. med.* B. XXV et XXVII (1880).
- Perls.** Nachweis von Eisenoxyd in gewissen Pigmenten in *Virchow's Archiv.* B. XXXIX (1867).
- Langhaus.** Beobacht über Resorption der Extravasate in *Virch. Arch.* B. XLIX 1870.
- Quincke.** Beiträge zur Lehre vom Icterus in *Virch. Arch.* B. XCV. 1885.
- Kunckel.** Ueber das Vorkommen von Eisen nach Blutextravas. in *Zeitschrift für physiol. Chemie.* B. V. 1881.
- Orth.** Zur Kenntniss der brassen Induration der Lunge in *Virch. Arch.* B. LXIII 1873.
- Hindelang.** Pigmentinfiltration von Lymphdrüsen... in *Virch. Archiv.* 1879.
- Neumann.** Beiträge zur Kenntniss der pathologischen Pigmente. in *Arch. f. pathol. Anat. und Physiol.* Band CXI. Heft p. 25.
- Berdez et Nencki.** Ueber die Farbstoffe der melanotischen Sarcome. in *Archiv. für experiment. Pathologie und Pharmac.* Band XX. Heft 5-6, p. 23.
- Oppenheimer.** Beiträge zur Lehre der Pigmentbildung in melanotischen Geschwülsten in *Archiv. f. path. Anat. und Physiol.* CVI. Heft 3, p. 315.
- Lukjanow.** *Éléments de pathologie cellulaire générale.* Traduits par Fabre Domergue et A. Petit 1893.

Vu par le président de la thèse,

P. BROUARDEL.

Vu: le Doyen,

P. BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer,

Le Vice-recteur de l'Académie de Paris,

GRÉARD.

EXPLICATION DES FIGURES

FIG. 1

Coupe de rein d'hémoglobinurie avec surcharge pigmentaire.

Avant toute réaction chimique, le pigment est de couleur jaune ocre, jaune chamois.

Sur cette coupe, traitée par le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique, le pigment représenté en *p, p*, a viré au bleu.

Le pigment ne se rencontre que dans les tubes contournés et les branches montantes de l'anse de Heule.

Tous les glomérules dont l'un est représenté en *gl*, étaient exempts de pigment.

Cette préparation provient du même rein qui a été figuré dans l'article Hémoglobinurie du Traité de médecine, tome V, p. 627, fig. 26.

FIG. 2

Cette figure appartient à un foie de cirrhose hypertrophique pigmentaire.

Le centre de la figure correspond à un espace interlobulaire où le tissu conjonctif est très hypertrophié. On y voit des trainées longitudinales de cellules connectives *c. t.* chargées de pigment.

Un canalicule biliaire *C B* occupe la partie supérieure droite de la figure.

Dans la partie la plus externe des lobules hépatiques adjacents, on voit que les cellules hépatiques contiennent une assez forte proportion de pigment. A mesure que l'on se rapproche du centre, la quantité diminue.

FIG. 3.

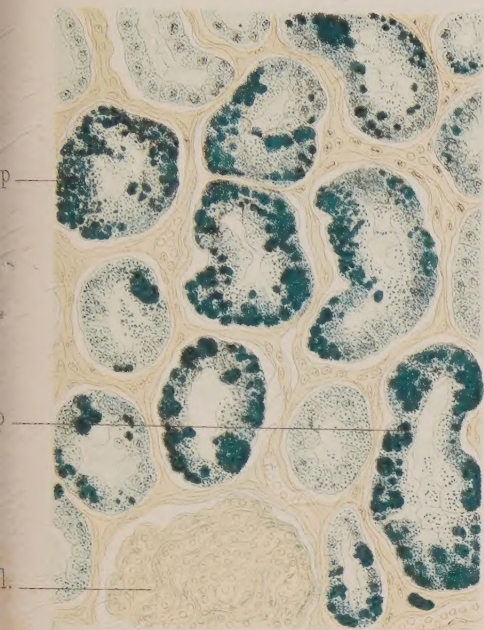
Cette figure provient d'un angiome de la cuisse dans le stroma duquel s'étaient produits de petits foyer hémorrhagiques.

La coupe est occupée par de nombreux capillaires dilatés *V. V. V.* Ces capillaires sont encore remplis de sang, mais les globules sont intacts, il n'existe aucune trace de granulations pigmentaires.

Le tissu conjonctif périphérique est épaissi et contient de nombreuses cellules fusiformes où le pigment jaune ocre avant toute réaction chimique est devenu bleu verdâtre après l'action du ferrocyanure et de l'acide chlorhydrique.

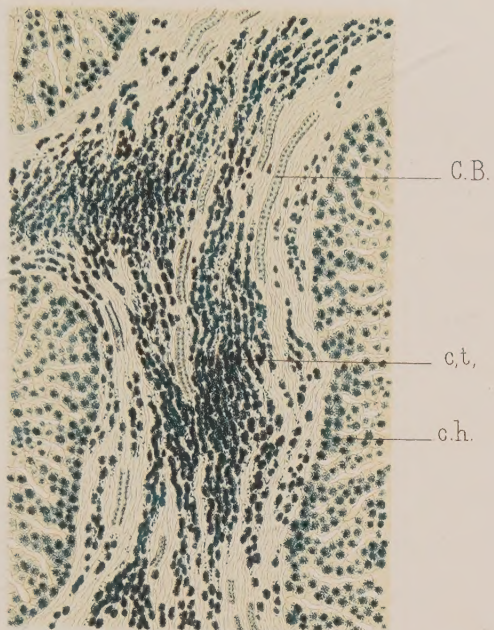
Sur ces mêmes préparations, traitées par le sulfhydrate d'ammoniaque, le pigment ocre devient instantanément noir.

Fig.1.



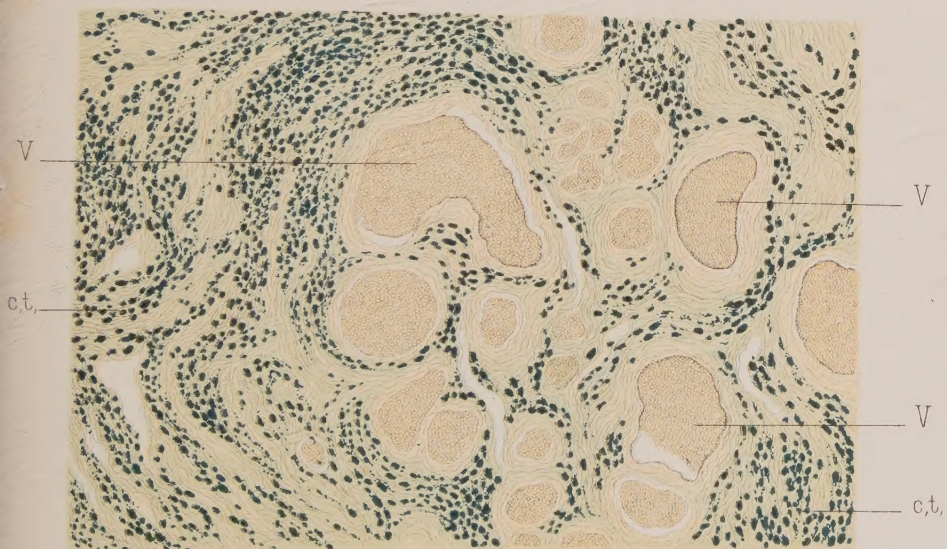
$\frac{250}{1}$

Fig.2.



$\frac{80}{1}$

Fig.3.



$\frac{50}{1}$

